

(4)

**PERCUTANEOUS ABSORPTION PREPARATION**

**Publication number:** JP7196505  
**Publication date:** 1995-08-01  
**Inventor:** OKAMOTO RYUSUKE; MUNAKATA AKIYOSHI;  
KITAMURA MIKIYA; ONISHI MASUMI; HAMABE  
MASARU  
**Applicant:** SEKISUI CHEMICAL CO LTD  
**Classification:**  
**- international:** **A61K9/70; A61K31/405; A61K47/14; A61K9/70;**  
**A61K31/403; A61K47/14; (IPC1-7): A61K31/405;**  
**A61K9/70; A61K31/405; A61K47/14**  
**- european:**  
**Application number:** JP19940083081 19940421  
**Priority number(s):** JP19940083081 19940421; JP19930295554 19931125

Report a data error here

**Abstract of JP7196505**

**PURPOSE:** To obtain a percutaneous preparation which can release indomethacin effectively and permit efficient absorption through skin into the living body. **CONSTITUTION:** The percutaneous absorption preparation is produced by coating the substrate with a layer comprising a rubber base of at least one of natural or synthetic rubber, a tackifier resin, indomethacin and isopropyl myristate on its one surface where the amount of isopropyl myristate is 5 to 500 pts.wt. per 100 pts.wt. of the base.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-196505

(43)公開日 平成7年(1995)8月1日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/405	AAH			
	ABE			
9/70	3 4 1			
	3 5 1			
	3 6 3			

審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全 9 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平6-83081
(22)出願日	平成6年(1994)4月21日
(31)優先権主張番号	特願平5-295554
(32)優先日	平5(1993)11月25日
(33)優先権主張国	日本(J P)

(71)出願人	000002174 積水化学工業株式会社 大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号
(72)発明者	岡本 隆介 大阪府三島郡島本町百山2-2
(72)発明者	宗像 明美 大阪府三島郡島本町江川2-22-20
(72)発明者	北村 幹弥 大阪府門真市本町16-14
(72)発明者	大西 真澄 大阪府三島郡島本町大字尺代466
(72)発明者	浜辺 勝 大阪府三島郡島本町若山台1-5-15

(54)【発明の名称】 経皮吸収製剤

(57)【要約】

【目的】 インドメタシンを効果的に放出させ、皮膚を介して体内に効率よく吸収させ得る経皮吸収製剤を提供する。

【構成】 支持体の片面に、天然ゴム及び合成ゴムのうち少なくとも1種からなる基剤、粘着付与樹脂、インドメタシン、並びに、ミリスチン酸イソプロピルからなる粘着剤層が積層された経皮吸収製剤であり、前記基剤100重量部に対して、前記ミリスチン酸イソプロピルの量が5~500重量部である経皮吸収製剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 支持体の片面に、天然ゴム及び合成ゴムのうち少なくとも1種からなる基剤、粘着付与樹脂、インドメタシン、並びに、ミリスチン酸イソプロピルからなる粘着剤層が積層された経皮吸収製剤であり、前記基剤100重量部に対して、前記ミリスチン酸イソプロピルの量が5～500重量部であることを特徴とする経皮吸収製剤。

【請求項2】 基剤が、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体である請求項1記載の経皮吸収製剤。

【請求項3】 支持体の片面に、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体からなる基剤、粘着付与樹脂、インドメタシン、及び、ミリスチン酸イソプロピルからなる粘着剤層が積層された経皮吸収製剤であり、前記スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体の溶液粘度が700～1500cps（25℃、25重量%トルエン溶液）であり、前記基剤100重量部に対して、前記粘着付与樹脂の量が115～130重量部、前記ミリスチン酸イソプロピルの量が40～50重量部であることを特徴とする経皮吸収製剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、皮膚吸収性に優れた経皮吸収製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】経皮吸収製剤は、薬物を含有する粘着剤層と支持体とを有してなり、粘着剤層に存在する薬物を経皮的に体内に吸収させるための工夫が凝らされている。この皮膚吸収性を改善する方法は、一般に以下の2つの方法に大別される。

【0003】第1の手段は皮膚に対する薬物の親和度を向上させる方法であり、具体的には皮膚における薬物溶解度を向上させるような皮膚移行性物質を粘着剤層に添加する方法がとられる。例えば、特表平3-505835号公報では、パバイン等の酵素製剤により、角質層を変性させることにより、薬物の皮膚吸収性を向上させる技術が開示されている。また、特公平4-20886号公報では、ミリスチルアルコール等の細胞膜攪乱化合物により細胞膜を攪乱し、薬物の皮膚吸収性を向上させる技術が開示されている。

【0004】しかし、上記の手段は皮膚移行性物質が角質層を変性させたり、細胞膜を攪乱する結果、特に紅斑等の皮膚刺激が発生する場合がある等の副作用を払拭できないので、好ましい手段ではない。

【0005】第2の手段は経皮吸収製剤からの薬物の放出性を向上させる方法であり、具体的には皮膚に対する薬物の分配を向上させるような皮膚非移行性物質を粘着剤層に添加したり、粘着剤層中での薬物の物理的移動度を高めるために液状成分を添加して粘着剤層を軟化させ

る方法がとられる。上記の手段は、粘着剤層からの薬物の放出速度が吸収律速となっている場合には有効な方法であるが、インドメタシンについては、これまで上記の手段による有効な方法がなかった。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記に鑑み、インドメタシンを効果的に放出させ、皮膚を介して体内に効率よく吸収させ得る経皮吸収製剤を提供することを目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明の要旨は、経皮吸収製剤を、支持体の片面に、天然ゴム及び合成ゴムのうち少なくとも1種からなる基剤、粘着付与樹脂、インドメタシン、並びに、ミリスチン酸イソプロピルからなる粘着剤層を積層して構成し、前記基剤100重量部に対して、前記ミリスチン酸イソプロピルの量を5～500重量部とするところに存する。

【0008】上記支持体は、柔軟であるが、経皮吸収製剤に自己支持性を付与し、薬物の揮散や移行を防止し、また皮膚面に対して追従性を有するものであれば特に限定されず、例えば、薬物非透過性を有するフィルム、シート、発泡体、天然又は合成の繊維からなる織布、不織布、紙、又は、これらを適宜積層してなるもの等が挙げられる。

【0009】上記支持体の素材としては、例えば、ポリエチレン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリウレタン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレンテレフタレート、酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、ナイロン、ポリエステル、ポリオレフィン、レーヨン、ポリアミド、アルミニウム、綿、スフ等が挙げられる。これらのうち、ポリエチレンテレフタレート、ポリエステル、ポリオレフィン、レーヨン等は、薬剤非移行性、耐薬品性、耐湿性、寸法安定性、染色性等の支持体としての性能を兼ね備え、かつ価格が比較的安価なので特に好ましい。

【0010】上記支持体と粘着剤層との接着性を良好ならしめるために、支持体にコロナ処理、プラズマ放電処理等を施し、又は、アンカーコート剤を塗布することもできる。

【0011】上記支持体の厚みは、薄すぎると経皮吸収製剤の自己支持性が不足し取り扱いにくくなり、また厚すぎると経皮吸収製剤の柔軟性が不足し皮膚に違和感が生ずるので、0.01～7mmの範囲が好ましい。

【0012】上記基剤は、天然ゴム及び合成ゴムのうち少なくとも1種からなる。上記合成ゴムは特に限定されるものではなく、例えば、スチレン-イソブレンブロック共重合体、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体等のスチレン-イソブレン系ブロック共重合体；スチレン-ブタジエンブロック共重合体、スチレン

ーブタジエンーすチレンブロック共重合体、すチレンーエチレンーブタジエンーすチレンブロック共重合体等のすチレンーブタジエン系ブロック共重合体等が挙げられる。これらの中でも特に、すチレンーイソブレンーすチレンブロック共重合体は適度なゴム弾性を有しているため、好ましい。

【0013】上記基剤が、すチレンーイソブレンーすチレンブロック共重合体からなる場合、すチレンーイソブレンーすチレンブロック共重合体の溶液粘度は、低すぎても高すぎてもインドメタシン放出性が低下するため、700~1500cps(25℃、25重量%トルエン溶液)が好ましい。上記溶液粘度の測定は、JISK7117に準拠して行うことができる。

【0014】上記すチレンーイソブレンーすチレンブロック共重合体は、市販のすチレンーイソブレンーすチレンブロック共重合体、例えば、シェル化学社製カリフレックスTRシリーズ等を用いることができるが、すチレンーイソブレンブロック共重合体を添加してもよく、場合によっては、指定した粘度となるように複数を混合してもよい。

【0015】上記粘着付与樹脂は特に限定されるものではなく、例えば、ロジン系樹脂、ポリテルペン樹脂、クマロンーインデン樹脂、石油系樹脂、テルペンフェノール樹脂、脂環族飽和炭化水素樹脂等が挙げられる。これらの中でも脂環族飽和炭化水素樹脂は基剤の凝集力を過度に低下させることなく、粘着付与効果を発揮するので好適に用いられる。

【0016】上記基剤と粘着付与樹脂との割合は、基剤が少なすぎると凝集力及び粘着力の不足、インドメタシン放出性の低下をもたらす、多すぎると凝集力過剰となり粘着力が不足し、また、インドメタシン放出性が低下するので、基剤100重量部に対して、粘着付与樹脂60~400重量部が好ましい。より好ましくは80~250重量部であり、更に好ましくは100~230重量部であり、115~130重量部であると更によい。

【0017】上記インドメタシンは消炎、鎮痛作用を有し、医薬品として汎用されている薬物である。上記インドメタシンの添加量は、少なすぎると皮膚吸収量が不足し、多すぎると粘着剤層中に結晶が析出し粘着力が不足するので、基剤、粘着付与樹脂及びミリスチン酸イソプロピル合計量100重量部に対して0.2~10重量部が好ましい。より好ましくは0.2~1重量部である。

【0018】上記ミリスチン酸イソプロピルは軟化剤として機能すると同時に、粘着剤層からの薬物の放出を促進する。ミリスチン酸イソプロピルの添加量は、基剤100重量部に対して5~500重量部である。少なすぎると薬物放出性が不足し充分な皮膚吸収量が期待できず、多すぎると基剤の凝集力が低下しいわゆる糊残り現象が見られたり粘着力が不足するので、ミリスチン酸イソプロピルの添加量は上記範囲に限定される。好ましく

は10~250重量部であり、より好ましくは15~160重量部であり、さらに好ましくは40~50重量部である。

【0019】上記粘着剤層には、上記インドメタシンのほか、必要に応じて、冷感付与のために1-メントールを添加し、又は温感付与のためにトウガラシエキスを添加してもよい。これらの添加物の添加量は、多すぎると主成分薬物の薬効に影響を与えるので、基剤100重量部に対して10重量部以下が好ましい。

【0020】上記粘着剤層には、さらに必要に応じて、流動パラフィン、パルミチン酸イソプロピル、液状ポリブテン、鉱油、ラノリン、液状ポリイソブレン、液状ポリアクリレート等の本発明に係るミリスチン酸イソプロピル以外の軟化剤；ジブチルヒドロキシトルエン等の酸化防止剤；酸化チタン等の充填剤等が添加されてもよい。これらの成分は、凝集力や粘着力を損なわない範囲の量を添加されるのがよく、基剤100重量部に対して通常、0.1~30重量部の範囲が好ましく、さらに好ましくは充填剤について1~10重量部、軟化剤について1~20重量部である。

【0021】本発明の経皮吸収製剤は、上記粘着剤層を支持体の片面に展延して層を形成させることにより得られる。上記粘着剤層の厚みは、薄すぎるとインドメタシンの皮膚吸収量及び粘着力が不足し、厚すぎると経皮吸収剤の柔軟性が不足し皮膚に違和感が生ずるので、0.01~1mmの範囲が好ましい。

【0022】本発明の経皮吸収製剤は、使用時までその貼付層表面を保護するために、通常はその貼付面に剥離紙を有することが好ましい。上記剥離紙はポリエチレンテレフタレートフィルムをシリコン処理してなるもの、紙をポリエチレンラミネートした後にシリコン処理してなるもの等が好適に用いられる。上記剥離紙の厚みは1000μm以下、好ましくは20~200μmのものが一般的である。

【0023】本発明の経皮吸収製剤の製法としては、通常の粘着テープの製造法が適用できる。例えば、溶剤塗工法、ホットメルト塗工法等の代表的なものや、エマルジョン塗工法、電子線架橋による方法等が挙げられる。本発明の経皮吸収製剤を溶剤塗工法で製造するには、例えば、基剤、粘着付与樹脂、薬物、軟化剤その他各種配合剤を適当な溶媒に溶解又は分散させ、得られた溶液又は分散液を支持体表面に直接塗布、乾燥して粘着剤層を形成させる。この粘着剤層を保護用の剥離紙に密着させ、目的のインドメタシン含有経皮吸収製剤を得る。また、この溶液又は分散液を剥離紙上に塗布し、乾燥後に得られた粘着剤層を支持体に密着させてもよい。

【0024】本発明の経皮吸収製剤をホットメルト法で塗工するには、例えば、基剤、粘着付与樹脂、薬物、軟化剤その他の各種配合剤を加熱融解した後混合し、得られた溶融液を支持体表面に直接塗布、冷却固化させ粘着

剤層を形成させる。この粘着剤層を保護用の剥離紙に密着させ、目的のインドメタシン含有経皮吸収製剤を得る。また、この溶液を剥離紙上に塗布し、冷却固化後に得られた粘着剤層を支持体に密着させてもよい。

#### 【0025】

【作用】本発明の経皮吸収製剤を皮膚に貼付すると、インドメタシンは従来に比べ容易に皮膚に吸収される。皮膚に吸収されると、インドメタシンは容易に皮膚を介して体内に吸収される。本発明経皮吸収製剤の粘着剤層を構成する各成分におけるインドメタシンの飽和溶解濃度はミリスチン酸イソプロピルが圧倒的に高いので、粘着剤層中に含有されるインドメタシンの大部分はミリスチン酸イソプロピルに溶解する形をとっており、他の成分には移行しにくい。ミリスチン酸イソプロピルは液状成分として粘着剤層中で流動状態を保っており、これに含有されるインドメタシンも熱力学的に高い活動度を有する。一方、粘着剤層と皮膚との界面では、インドメタシンはミリスチン酸イソプロピルを介して、直接皮膚に吸収されるものと考えられるが、インドメタシンの移動度自体が高いので、効果的に皮膚に吸収される。

#### 【0026】

【実施例】以下に実施例及び比較例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

#### 【0027】実施例1

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体(カリフレックス1107P、シェル化学社製)100重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂(アルコンP85、荒川化学社製)200重量部、ミリスチン酸イソプロピル(日本油脂社製)15.6重量部、酸化チタン(A100、石原産業社製)9.4重量部、及び、ジブチルヒドロキシトルエン(オリエントBHT、オリエント化学社製)3.1重量部を空素置換下150℃で攪拌混合し粘着剤層成分を得た。次に上記粘着剤層成分に、インドメタシン(大和薬品社製)0.375重量部及びトウガラシエキス(第一製薬社製)0.035重量部を添加し全体を100重量部とし、空素置換下130℃で混合攪拌し、厚さ0.035mmのポリエチレンテレフタレートフィルムをシリコン処理してなる剥離紙上に、厚みが0.2mmとなるように均一に塗布した後、冷却固化させて粘着剤層を得た。次いで、粘着剤層に、厚み3mmのポリエチレン発泡体(セキスイソフトロンIF30025、積水化学工業社製)に目付が60g/m<sup>2</sup>、厚みが0.25mmのポリエステル・ポリオレフィン不織布(ED-6、日本バイリーン社製)を熱ラミネート法により積層した支持体の不織布面を密着させ経皮吸収製剤を得た。

【0028】得られた各経皮吸収製剤について、下記の項目における性能を評価した。

#### (1) マウスの皮膚透過性

マウスの摘出皮膚に対するインドメタシンの透過性試験を行った。すなわち、図1に示したフランツ型の拡散セル(a)は、下側の有底円筒状のレセプター槽(b)と、これの上に配置された有底円筒状のドナー槽(c)とからなる。ドナー槽(c)の低壁中央には開口部(d)が設けられ、またドナー槽(c)の下端及びレセプター槽(b)の上端にはそれぞれ上側フランジ(e)及び下側フランジ(f)が設けられている。またレセプター槽(b)には、その側部に側方突出状のサンプリングロ(g)が設けられ、レセプター槽の内部にはマグネット攪拌子(h)が入れている。

【0029】ヘアレスマウス(7週齢、雄)を頸椎脱臼により屠殺した後、ただちに背部皮膚を摘出して、皮下脂肪及び筋層を除去し、約5cm×5cmの摘出皮膚片を得た。この皮膚片を拡散セル(a)の上側フランジ(e)及び下側フランジ(f)の間に挟着し、ドナー槽(c)の開口部(d)を皮膚片(i)で完全に閉じるようにした。面積3.14cm<sup>2</sup>に打ち抜いた円形テープ状の経皮吸収製剤試験片(j)を皮膚片(i)の上面に貼付した。レセプター槽には、pH7.2のリン酸緩衝液からなるレセプター液を充填した。次いで、拡散セル(a)を37℃恒温槽内に設置し、マグネット攪拌装置により、レセプター液の攪拌を行った。試験開始から24時間後に、サンプリングロ(g)からレセプター液を採取し、採取レセプター液のインドメタシン濃度を高速液体クロマトグラフ法により測定し、試験片1cm<sup>2</sup>当たりのインドメタシン透過量を求めた。試験の繰返し数は3とした。

#### 【0030】(2) 粘着性

JIS Z 0273に基づき粘着力試験を行った。すなわち、5cm幅×20cm長の経皮吸収製剤の剥離紙を除去し、水平に対し30度の斜面上に、試料先端部が斜面上端に接するように、粘着面を上向きに固定した。上部10cm、下部5cmの部分を適当な紙で覆い、中央部に5cm幅×5cm長の粘着面を残した。スチールボールを斜面上端より転がし、中央の粘着面で停止したボールの日本薬局方規格ナンバーを測定値とした。試験の繰返し数は3とした。一般に、No.4以上のボールが停止すれば良好な粘着力を有しているものと評価される。上記試験の結果を表1に示した。

#### 【0031】実施例2

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体100重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂182.4重量部、ミリスチン酸イソプロピル32.4重量部、酸化チタン8.8重量部、ジブチルヒドロキシトルエン2.9重量部を用いて粘着剤層成分を得たこと以外は実施例1と同様にして経皮吸収製剤を得、評価した。結果を表1に示した。

#### 【0032】実施例3

50 スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体10

7

0重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂166、7重量部、  
 ミリスチン酸イソプロピル50重量部、酸化チタン8、  
 3重量部、ジブチルヒドロキシルエン2、8重量部を  
 用いて粘着剤層成分を得たこと以外は実施例1と同様  
 にして経皮吸収製剤を得、評価した。結果を表1に示  
 した。

## 【0033】実施例4

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体10  
 0重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂100重量部、ミ  
 リスチン酸イソプロピル37、5重量部、酸化チタン6、  
 3重量部、ジブチルヒドロキシルエン2、1重量部を  
 用いて粘着剤層成分を得たこと以外は実施例1と同様  
 にして経皮吸収製剤を得、評価した。結果を表1に示  
 した。

## 【0034】実施例5

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体10  
 0重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂102、9重量部、  
 ミリスチン酸イソプロピル42、9重量部、酸化チタン  
 37、1重量部、ジブチルヒドロキシルエン2、9重  
 量部を用いて粘着剤層成分を得たこと以外は実施例1  
 と同様にして経皮吸収製剤を得、評価した。結果を表1  
 に示した。

## 【0035】実施例6

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体10  
 0重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂111、4重量部、  
 ミリスチン酸イソプロピル42、9重量部、酸化チタン  
 28、6重量部、ジブチルヒドロキシルエン2、9重  
 量部を用いて粘着剤層成分を得たこと以外は実施例1  
 と同様にして経皮吸収製剤を得、評価した。結果を表1  
 に示した。

## 【0036】実施例7

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体10  
 0重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂120重量部、ミ  
 リスチン酸イソプロピル42、9重量部、酸化チタン20  
 重量部、ジブチルヒドロキシルエン2、9重量部を用  
 いて粘着剤層成分を得たこと以外は実施例1と同様に  
 して経皮吸収製剤を得、評価した。結果を表1に示した。

## 【0037】実施例8

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体10  
 0重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂120重量部、ミ  
 リスチン酸イソプロピル37、1重量部、酸化チタン2  
 5、7重量部、ジブチルヒドロキシルエン2、9重量  
 部を用いて粘着剤層成分を得たこと以外は実施例1と  
 同様にして経皮吸収製剤を得、評価した。結果を表1に  
 示した。

## 【0038】実施例9

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体10  
 0重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂120重量部、ミ  
 リスチン酸イソプロピル48、6重量部、酸化チタン1  
 4、3重量部、ジブチルヒドロキシルエン2、9重量

8

部を用いて粘着剤層成分を得たこと以外は実施例1と  
 同様に操して経皮吸収製剤を得、評価した。結果を表1  
 に示した。

## 【0039】実施例10

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体10  
 0重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂120重量部、ミ  
 リスチン酸イソプロピル54、3重量部、酸化チタン8、  
 6重量部、ジブチルヒドロキシルエン2、9重量部を  
 用いて粘着剤層成分を得たこと以外は実施例1と同様  
 にして経皮吸収製剤を得、評価した。結果を表1に示  
 した。

## 【0040】実施例11

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体10  
 0重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂125、7重量部、  
 ミリスチン酸イソプロピル42、9重量部、酸化チタン  
 11、4重量部、ジブチルヒドロキシルエン2、9重  
 量部を用いて粘着剤層成分を得たこと以外は実施例1  
 と同様にして経皮吸収製剤を得、評価した。結果を表1  
 に示した。

## 【0041】実施例12

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体10  
 0重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂134、3重量部、  
 ミリスチン酸イソプロピル42、9重量部、酸化チタン  
 5、7重量部、ジブチルヒドロキシルエン2、9重量  
 部を用いて粘着剤層成分を得たこと以外は実施例1と  
 同様にして経皮吸収製剤を得、評価した。結果を表1に  
 示した。

## 【0042】実施例13

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体10  
 0重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂152、6重量部、  
 ミリスチン酸イソプロピル65、8重量部、酸化チタン  
 7、9重量部、ジブチルヒドロキシルエン2、6重量  
 部を用いて粘着剤層成分を得たこと以外は実施例1と  
 同様にして経皮吸収製剤を得、評価した。結果を表1に  
 示した。

## 【0043】実施例14

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体10  
 0重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂97、7重量部、ミ  
 リスチン酸イソプロピル152、3重量部、酸化チタン  
 9、1重量部、ジブチルヒドロキシルエン2、3重量  
 部を用いて粘着剤層成分を得たこと以外は実施例1と  
 同様にして経皮吸収製剤を得、評価した。結果を表1に  
 示した。

## 【0044】実施例15

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体10  
 0重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂84、3重量部、ミ  
 リスチン酸イソプロピル131、4重量部、酸化チタン  
 7、8重量部、ジブチルヒドロキシルエン3、9重量  
 部を用いて粘着剤層成分を得たこと以外は実施例1と  
 同様にして経皮吸収製剤を得、評価した。結果を表1に  
 示した。

した。

【0045】比較例1

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体100重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂115、9重量部、流動パラフィン97、7重量部、酸化チタン9、1重量部、ジブチルヒドロキシトルエン4、5重量部を用いて粘着剤層成分を得たこと以外は実施例1と同様にして経皮吸収製剤を得、評価した。結果を表1に示した。

【0046】比較例2

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体100重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂340重量部、ミリスチン酸イソプロピル73、3重量部、酸化チタン20重量部、ジブチルヒドロキシトルエン6、7重量部を用いて粘着剤層成分を得たこと以外は実施例1と同様にして経皮吸収製剤を得、評価した。結果を表1に示した。

【0047】比較例3

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体100重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂57、1重量部、ミリスチン酸イソプロピル15、7重量部、酸化チタン4、3重量部、ジブチルヒドロキシトルエン1、4重量部を用いて粘着剤層成分を得たこと以外は実施例1と同様にして経皮吸収製剤を得、評価した。結果を表1に示した。

【0048】比較例4

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体100重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂102、2重量部、ミリスチン酸イソプロピル183、3重量部、酸化チタン13、3重量部、ジブチルヒドロキシトルエン6、7重量部を用いて粘着剤層成分を得たこと以外は実施例1と同様にして経皮吸収製剤を得、評価した。結果を表1に示した。

【0049】比較例5

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体100重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂200重量部、ミリスチン酸イソプロピル5重量部、酸化チタン9、4重量部、ジブチルヒドロキシトルエン3、1重量部を用いて粘着剤層成分を得たこと以外は実施例1と同様にして経皮吸収製剤を得、評価した。結果を表1に示した。

【0050】

【表1】

		インドメタシン透過量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/24\text{時間}$ )	粘着力 ( $\text{g}/\text{cm}^2$ )
実施例	1	18.4	8
	2	21.2	7
	3	24.0	6
	4	24.5	7
	5	39.0	7
	6	48.8	7
	7	50.1	7
	8	49.8	7
	9	49.9	6
	10	50.5	6
	11	46.3	8
	12	40.2	8
	13	27.6	6
	14	32.6	5
	15	37.3	4
比較例	1	13.2	7
	2	19.7	1
	3	20.5	2
	4	40.3	1
	5	8.1	8

【0051】実施例16

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体としてシェル化学社製カリフレックスTR1112を50重量部、カリフレックスTR1117を50重量部（上記スチレン-イソブレン-スチレン・ブロック共重合体中にスチレン-イソブレンブロック共重合体34重量部を含む）用い、粘度を表2に示す値とし、脂環族飽和炭化水素樹脂130重量部、ミリスチン酸イソプロピル40重量部、流動パラフィン（日興社製）6重量部、酸化チタン6重量部、ジブチルヒドロキシトルエン3重量部を用いて粘着剤層成分を得、得られた粘着剤層成分にインドメタシン（大和薬品社製）0.375重量部を加えて全体を100重量部としたこと以外は実施例1と同様にして経皮吸収製剤を得た。

【0052】得られた各経皮吸収製剤について、実施例1と同様の方法でマウスの皮膚透過性を評価した。結果を表2に示した。表中IPMはミリスチン酸イソプロピルを示す。

【0053】実施例17

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体としてシェル化学社製カリフレックスTR1112を100重量部（上記スチレン-イソブレン-スチレン・ブロック

ク共重合体中にスチレン-イソブレンブロック共重合体35重量部を含む)用い、粘度を表2に示す値とし、脂環族飽和炭化水素樹脂123重量部、ミリスチン酸イソプロピル45重量部、流動パラフィン16重量部、酸化チタン8重量部、ジブチルヒドロキシルエン3重量部を用いて粘着剤層成分を得たこと以外は実施例16と同様にして経皮吸収製剤を得、評価した。結果を表2に示した。

#### 【0054】実施例18

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体としてシェル化学社製カリフレックスTR1111を100重量部(上記スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体中にスチレン-イソブレンブロック共重合体17重量部を含む)用い、粘度を表2に示す値とし、脂環族飽和炭化水素樹脂120重量部、ミリスチン酸イソプロピル42重量部、流動パラフィン8重量部、酸化チタン6重量部、ジブチルヒドロキシルエン3重量部を用いて粘着剤層成分を得たこと以外は実施例16と同様にして経皮吸収製剤を得、評価した。結果を表2に示した。

#### 【0055】実施例19

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体としてシェル化学社製カリフレックスTR1111を34重量部、カリフレックスTR1107を66重量部(上記スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体中にスチレン-イソブレンブロック共重合体18重量部を含む)用い、粘度を表2に示す値とし、脂環族飽和炭化水素樹脂115重量部、ミリスチン酸イソプロピル50重量部、流動パラフィン9重量部、酸化チタン9重量部、ジブチルヒドロキシルエン3重量部を用いて粘着剤層成分を得たこと以外は実施例16と同様にして経皮吸収製剤を得、評価した。結果を表2に示した。

#### 【0056】比較例6

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体としてシェル化学社製カリフレックスTR1117を100重量部(上記スチレン-イソブレン-スチレン・ブロック共重合体中にスチレン-イソブレンブロック共重合体33重量部を含む)用い、粘度を表2に示す値とし、脂環族飽和炭化水素樹脂123重量部、ミリスチン酸イソプロピル45重量部、流動パラフィン16重量部、酸化チタン8重量部、ジブチルヒドロキシルエン3重量部を用いたこと以外は実施例16と同様にして経皮吸収製剤を得、評価した。結果を表2に示した。

#### 【0057】比較例7

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体としてシェル化学社製カリフレックスTR1107を100重量部(上記スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体中にスチレン-イソブレンブロック共重合体18重量部を含む)用い、粘度を表2に示す値とし、脂環族飽和炭化水素樹脂123重量部、ミリスチン酸イソ

ロピル45重量部、流動パラフィン16重量部、酸化チタン8重量部、ジブチルヒドロキシルエン3重量部を用いたこと以外は実施例16と同様にして経皮吸収製剤を得、評価した。結果を表2に示した。

#### 【0058】比較例8

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体としてシェル化学社製カリフレックスTR1112を100重量部(上記スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体中にスチレン-イソブレンブロック共重合体35重量部を含む)用い、粘度を表2に示す値とし、脂環族飽和炭化水素樹脂80重量部、ミリスチン酸イソプロピル46重量部、流動パラフィン9重量部、酸化チタン6重量部、ジブチルヒドロキシルエン3重量部を用いたこと以外は実施例16と同様にして経皮吸収製剤を得、評価した。結果を表2に示した。

#### 【0059】比較例9

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体としてシェル化学社製カリフレックスTR1112を100重量部(上記スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体中にスチレン-イソブレンブロック共重合体35重量部を含む)用い、粘度を表2に示す値とし、脂環族飽和炭化水素樹脂150重量部、ミリスチン酸イソプロピル40重量部、流動パラフィン3重量部、酸化チタン9重量部、ジブチルヒドロキシルエン3重量部を用いたこと以外は実施例16と同様にして経皮吸収製剤を得、評価した。結果を表2に示した。

#### 【0060】比較例10

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体としてシェル化学社製カリフレックスTR1112を100重量部(上記スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体中にスチレン-イソブレンブロック共重合体35重量部を含む)用い、粘度を表2に示す値とし、脂環族飽和炭化水素樹脂123重量部、ミリスチン酸イソプロピル30重量部、流動パラフィン10重量部、酸化チタン9重量部、ジブチルヒドロキシルエン3重量部を用いたこと以外は実施例16と同様にして経皮吸収製剤を得、評価した。結果を表2に示した。

#### 【0061】比較例11

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体としてシェル化学社製カリフレックスTR1112を100重量部(上記スチレン-イソブレン-スチレン・ブロック共重合体中にスチレン-イソブレンブロック共重合体35重量部を含む)用い、粘度を表2に示す値とし、脂環族飽和炭化水素樹脂123重量部、ミリスチン酸イソプロピル60重量部、流動パラフィン1重量部、酸化チタン10重量部、ジブチルヒドロキシルエン3重量部を用いたこと以外は実施例16と同様にして経皮吸収製剤を得、評価した。結果を表2に示した。

#### 【0062】

【表2】



		溶液粘度 (c p s)	粘着付与樹脂 (重量部)	I P M (重量部)	インドメタシン透過量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/24\text{時間}$ )
実 施 例	16	700	130	40	31.09
	17	900	123	45	32.37
	18	1300	120	42	33.48
	19	1500	115	50	33.14
比 較 例	6	500	123	45	19.24
	7	1600	123	45	28.85
	8	900	80	46	20.12
	9	900	150	40	20.33
	10	900	123	30	16.45
	11	900	123	60	22.93

【0063】表1及び表2の結果から明らかなように、本発明の経皮吸収剤は、ミリスチン酸イソプロピルを含まない経皮吸収剤と比較して有意に高いインドメタシン皮膚透過量を示した。特に特定粘度のスチレン-イソプレン-スチレン共重合体、粘着付与樹脂及びミリスチン酸イソプロピルを配合することにより、インドメタシンの皮膚透過量が著しく増大することが明らかになった。

【0064】

【発明の効果】本発明の経皮吸収剤は、上述の如く構成されているので、従来に比べインドメタシンの皮膚吸収性が良好な経皮吸収剤を提供することができる。特に特定粘度のスチレン-イソプレン-スチレン共重合体、粘着付与樹脂及びミリスチン酸イソプロピルを特定

の割合で配合してあるので、従来の基剤と組成や性状を変えることなく、インドメタシンの皮膚吸収性が優れた経皮吸収剤を提供することができる。

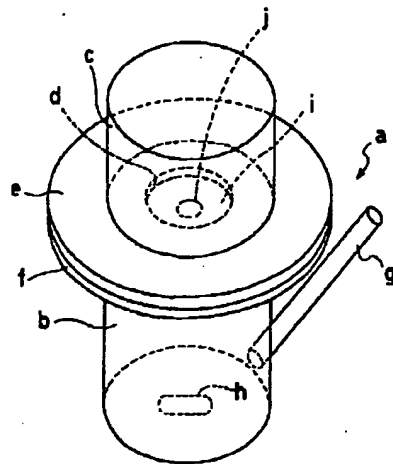
【図面の簡単な説明】

【図1】フランツ型拡散セルを表す斜視図である。

【符号の説明】

- a 拡散セル
- b レセプター槽
- c ドナー槽
- e フランジ
- g サンプリングロ
- h マグネット攪拌子
- i 皮膚片
- j 経皮吸収剤試験片

【図1】



(9)

特開平7-196505

フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>6</sup>

A 6 1 K 47/14

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

E